



# Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы

Д.В. Блинов<sup>1,2,3</sup>, П.Л. Хазан<sup>4</sup>, А.Н. Мнацаканьян<sup>5</sup>, Д.И. Корабельников<sup>3</sup>,  
А.Т. Сафаров<sup>6</sup>, Н.В. Павлова<sup>7</sup>, Н.С. Захарова<sup>8</sup>, Д.А. Пономарев<sup>9</sup>, Д.А. Петренко<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Институт Превентивной и Социальной Медицины;  
Россия, 127006 Москва, ул. Садовая-Триумфальная, д. 4–10;

<sup>2</sup>Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя»;  
Россия, 143081 Московская область, Одинцовский район, Лапино, 1-е Успенское шоссе, д. 111;

<sup>3</sup>Автономная некоммерческая организация дополнительного профессионального образования  
«Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Гааза»;  
Россия, 123056 Москва, 2-я Брестская улица, д. 5, стр. 1–1а;

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии  
имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 105425 Москва, ул. 3-я Парковая, д. 51, стр. 1;

<sup>5</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»»;  
Россия, 101000 Москва, ул. Мясницкая, д. 20;

<sup>6</sup>Самаркандский государственный медицинский институт;  
Узбекистан, 140100 Самарканд, ул. Амира Тимура, д. 18;

<sup>7</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Россия, 127473 Москва, Делегатская ул., 20, стр. 1;

<sup>8</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы»;  
Россия, 117292 Москва, ул. Вавилова, д. 61;

<sup>9</sup>Родильный дом № 4 – филиал ГБУЗ «Городская клиническая больница  
имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы»;  
Россия, 117421 Москва, ул. Новаторов, д. 3;

<sup>10</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

**Для контактов:** Дмитрий Владиславович Блинов, e-mail: [blinov2010@googlemail.com](mailto:blinov2010@googlemail.com)

## Резюме

В обзоре обобщены современные данные о распространенности, этиологии и патогенезе преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Ключевыми патогенетическими механизмами ПНЯ являются генетические, аутоиммунные, метаболические, ятрогенные нарушения, а также неблагоприятное воздействие факторов окружающей среды. В клинической картине ведущими проявлениями являются олиго- или аменорея, а также генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС). Особое внимание уделено связи данных проявлений с явлениями психосоциального дискомфорта, не являющегося жизнеугрожающим состоянием, но способным существенно снизить качество жизни женщины, а также коморбидным заболеваниям: сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания. Основным методом лечения ПНЯ является заместительная гормональная терапия (ЗГТ), проводящаяся по тем же принципам, что и менопаузальная гормональная терапия (МГТ) при естественной менопаузе, которую следует продолжать как минимум до среднего

возраста наступления менопаузы. Локальная терапия эстриолом устраняет симптомы ГУМС, что в свою очередь положительно влияет на сексуальную функцию и психосоциальный статус женщины, способствует повышению качества жизни. Результаты недавних исследований местной терапии эстриолом при ПНЯ продемонстрировали высокую эффективность и безопасность. Также в обзоре рассмотрены различные стратегии реализации репродуктивной функции у женщин с ПНЯ.

**Ключевые слова:** преждевременная недостаточность яичников, ПНЯ, генитоуринарный менопаузальный синдром, ГУМС, качество жизни, психосоциальный дискомфорт, заместительная гормональная терапия, ЗГТ, менопаузальная гормональная терапия, МГТ, эстриол, репродуктивная функция

**Для цитирования:** Блинов Д. В., Хазан П. Л., Мнацакьян А. Н., Корабельников Д. И., Сафаров А. Т., Павлова Н. В., Захарова Н. С., Пономарев Д. А., Петренко Д. А. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников: проблемы и перспективы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2020;14(3):328–345. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173>.

## Early menopause and premature ovarian insufficiency: problems and perspectives

**Dmitry V. Blinov<sup>1,2,3</sup>, Peter L. Hasan<sup>4</sup>, Anna N. Mnatsakanyan<sup>5</sup>, Daniil I. Korabelnikov<sup>3</sup>, Aliaskar T. Safarov<sup>6</sup>, Nadezhda V. Pavlova<sup>7</sup>, Natalya S. Zakharova<sup>8</sup>, Dmitry A. Ponomarev<sup>9</sup>, Daria A. Petrenko<sup>10</sup>**

<sup>1</sup>*Institute for Preventive and Social Medicine;  
4–10 Sadovaya-Triumfalnaya Str., Moscow 127006, Russia;*

<sup>2</sup>*Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group; 1<sup>st</sup> Uspenskoye Highway, 111,  
Moscow Region, Odintsovo District, Lapino 143081, Russia;*

<sup>3</sup>*Moscow Haass Medical – Social Institute; 5, 1–1a 2<sup>nd</sup> Brestskaya Str., Moscow 123056, Russia;*

<sup>4</sup>*Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after  
N.A. Lopatkin – branch of National Medical Research Radiological Centre, Health Ministry of  
Russian Federation; 51 bldg. 1, Str. 3<sup>rd</sup> Parkovaya, Moscow 105425, Russia;*

<sup>5</sup>*National Research University «Higher School of Economics»;  
20 Myasnitskaya Str., Moscow 101000, Russia;*

<sup>6</sup>*Samarkand State Medical Institute; 18 Amir Temur Str., Samarkand 140100, Uzbekistan;*

<sup>7</sup>*Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov,  
Health Ministry of Russian Federation; 20/1 Delegatskaya Str., Moscow 127473, Russia;*

<sup>8</sup>*City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow Healthcare Department;  
61 Vavilova Str., 117292 Moscow, Russia;*

<sup>9</sup>*Maternity Hospital № 4 – Branch of City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow Healthcare Department;  
3 Novatorov Str., Moscow 117421, Russia;*

<sup>10</sup>*Sechenov University; 8 bldg. 2, Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia*

**Corresponding author:** Dmitry V. Blinov, e-mail: [blinov2010@gmail.com](mailto:blinov2010@gmail.com)

### Abstract

In this review we summarize current data on prevalence, etiology and pathogenesis resulting in premature ovarian insufficiency (POI). In particular, genetic, autoimmune, metabolic, iatrogenic disorders as well as unfavorable impact of environmental factors represent key pathogenetic mechanisms underlying POI development. Clinical picture of this disease is mainly manifested by oligo- and amenorrhea as well as genitourinary menopausal syndrome (GUMS). Special attention is paid to a link between such clinical signs and psychosocial discomfort not being a life-threatening condition but still able to markedly lower quality of woman's life and considered as a comorbidity with type 2 diabetes mellitus, osteoporosis and cardiovascular diseases. Hormone replacement therapy (HRT) serves as the first-line therapeutic approach for treating POI, which is performed according to the principles similar to those used to perform menopausal hormone therapy (MHT) in case of natural menopause that should be continued until reaching at least the average age for the onset of menopause. Topical estriol therapy eliminates GUMS symptoms, which in turn positively affects sexual function and woman's psychosocial status and contributes to improved quality of life. The data from recent studies examining topical estriol therapy in POI demonstrated high efficacy and safety. Finally, we also discuss diverse strategies to support reproductive function in women with POI.

**Keywords:** premature ovarian insufficiency, POI, genitourinary menopausal syndrome, GUMS, quality of life, psychosocial discomfort, hormone replacement therapy, HRT, menopausal hormone therapy, MHT, estriol, reproductive function

**For citation:** Blinov D.V., Khazan P.L., Mnatsakanyan A.N., Korabelnikov D.I., Safarov A.T., Pavlova N.V., Zakharova N.S., Ponomarev D.A., Petrenko D.A. Early menopause and premature ovarian insufficiency: problems and prospects. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcija = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2020;14(3):328–345. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.173>.

#### Основные моменты

##### Что уже известно об этой теме?

- ▶ Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) является основной причиной наступления ранней менопаузы. В большинстве случаев причину ПНЯ не удается установить.
- ▶ Генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС) является ключевым проявлением гипоэстрогении при ПНЯ.
- ▶ Топические формы эстриола эффективно восполняют дефицит эстрогенов, способствуя устранению проявлений ГУМС, таких как сухость, зуд и жжение во влагалище, недержание мочи и рецидивирующие инфекции мочевых путей.

##### Что нового дает статья?

- ▶ Систематизированы ключевые патогенетические механизмы ПНЯ – генетические, аутоиммунные, метаболические, ятрогенные, а также влияние факторов окружающей среды.
- ▶ Представлены последние данные о коморбидности ПНЯ с сахарным диабетом 2-го типа, остеопорозом, сердечно-сосудистыми заболеваниями.
- ▶ Обзор недавних клинических исследований лечения ПНЯ у женщин среднего и позднего репродуктивного возраста демонстрирует эффективность и безопасность локальных форм эстриола.

##### Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Данные, изложенные в статье, помогут практикующему специалисту принимать решения о назначении терапии, способствующей повышению качества жизни и устранению психосоциального дискомфорта, а также потенциальной реализации репродуктивной функции, что возможно у до 15,5 % больных ПНЯ.

#### Highlights

##### What is already known about this subject?

- ▶ Premature ovarian insufficiency (POI) is the major cause for developing early menopause. In the majority of cases cause of POI remains unidentified.
- ▶ Genitourinary menopausal syndrome (GUMS) is a key manifestation of hypoestrogenism during POI.
- ▶ Topical estriol therapy efficiently replenishes estrogen deficiency contributing to elimination of GUMS manifestations such as dryness, itching and burning in vagina, urinary incontinence and recurrent urinary tract infections

##### What are the new findings?

- ▶ Key POI pathogenetic mechanisms, e.g. genetic, autoimmune, metabolic, iatrogenic disorders as well as environmental factors have been systematized.
- ▶ Recent data regarding POI and comorbidity with type 2 diabetes mellitus, osteoporosis and cardiovascular diseases are outlined.
- ▶ Recent clinical trials related to POI treatment in middle- and late-reproductive age women demonstrate efficacy and safety for using topical estriol therapy.

##### How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ The data reviewed by us may help medical practitioners to make a decision on applying therapy contributing to improved quality of life and removal of psychosocial discomfort as well as supporting potential reproductive function in as many as 15.5 % patients with POI.

## Введение / Introduction

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ), обуславливающая наступление ранней менопаузы, характеризуется ускоренной потерей фолликулов в фертильном периоде и преждевременным прекращением функции яичников [1–3]. Этот процесс имеет последствия для всего женского организма, в том числе и потому, что помимо физических изменений он характеризуется и психологическими нарушениями (психосоциальный дискомфорт), что в совокупности значительно снижает качество жизни женщин с ранней менопаузой [2, 4].

Как известно, продолжительность функционирования яичников определяется количеством зародышевых клеток в яичнике и факторами, инициирующими их апоптоз (программируемую смерть) на протяжении жизни женщины. При этом максимальное количество зародышевых клеток в яичнике имеет место на 6-й неделе беременности (> 700 тыс. яйцеклеток). На

протяжении всей жизни женщины апоптоз зародышевых клеток происходит со скоростью примерно 25–150 клеток в сутки. Так, к моменту менархе количество яйцеклеток уменьшается на 50 %, и к наступлению менопаузы их остается порядка 1000 [1].

ПНЯ представляет собой аменорею с повышенным уровнем фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у женщин до 40 лет. В недавнем масштабном метаанализе, в который вошли данные 31 исследования, распространенность ПНЯ и ранней менопаузы составила 3,7 и 12,2 %, соответственно. Характерно, что распространенность ПНЯ была выше в развивающихся странах [5, 6]. При этом в возрасте 20 лет ПНЯ имеет только 1 женщина из 10 тыс., в 30 лет – 1 женщина из 1000 (рис. 1) [1, 6].

Согласно Руководству Европейского общества по репродукции человека и эмбриологии (англ. European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), диагноз ПНЯ основывается на наличии олигоменореи

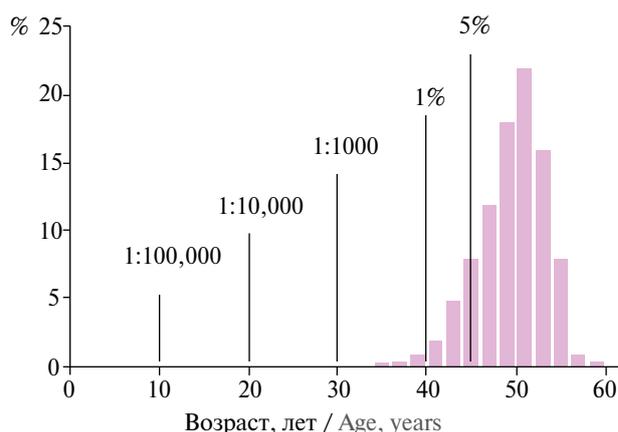
или аменореи (преимущественно вторичной) в течение не менее 4 мес в сочетании с повышением уровня ФСГ > 25 МЕ/л, подтвержденным дважды (не во время овуляции), с интервалом более 4 нед [7, 8]. Также полезными для диагностики признаны трансвагинальное или абдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) с целью визуализации фолликулов и определение уровня антимюллера гормона в крови, который существенно снижается при ПНЯ [2, 9].

### Этиология и патогенез / Etiology and pathogenesis

ПНЯ – полиэтиологическое заболевание, причем у значительного количества женщин причина остается неизвестной. Наиболее распространенными причинами признаны генетически обусловленные причины, аутоиммунные реакции, активизация апоптоза или токсическое повреждение. Реже имеет место фолликулярная дисфункция, т.е. при УЗИ или биопсии идентифицируется достаточное количество фолликулов, но они не функционируют должным образом [1, 2, 10, 11]. Основные категории патогенных механизмов, приводящих к ПНЯ, приведены в **таблице 1** [1].

### Генетические причины преждевременной недостаточности яичников / Genetic causes of premature ovarian insufficiency

Генетическая природа ПНЯ продолжает активно изучаться, накапливаются все новые данные, демонстрирующие взаимосвязь между различными генетическими поломками и данной патологией, хотя сила доказательств, связывающих каждую генетическую аномалию с ПНЯ, варьируется [12, 13]. По последним данным, генетическую этиологию могут иметь 20–25 % пациентов с ПНЯ. Имеющиеся доказательства



**Рисунок 1.** Частота наступления аменореи у женщин различного возраста [1].

**Figure 1.** Age-related prevalence of developing amenorrhea [1].

того, что ПНЯ может быть как изолированной (несиндромной), так и быть частью плейотропного генетического синдрома, подчеркивает высокий уровень неоднородности этиологии ПНЯ [14]. Генетическую этиологию развития ПНЯ позволяют заподозрить наличие семейного анамнеза ПНЯ, а также признаки сопутствующих генетических синдромов: примерно у 20–30 % женщин с ПНЯ у родственников имело место то же заболевание. Также у женщин-доноров ооцитов отмена циклов встречается достоверно выше при наличии ПНЯ у их сестер [1, 2, 15]. К настоящему времени известно уже 49 генетических аномалий, ассоциированных с развитием ПНЯ (при этом большинство из них связаны с X-хромосомой), и данные продолжают накапливаться (**табл. 2**) [1, 2, 16–18].

**Таблица 1.** Ключевые патогенетические механизмы преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [1].

**Table 1.** Key pathogenetic mechanisms underlying premature ovarian insufficiency (POI) [1].

Генетические механизмы Genetic mechanisms	Хромосомные и генетические аномалии, вызывающие аномальное развитие яичников или ускоренный апоптоз. Отдельные генные дефекты – мутации в жизненно важных для развития или функционирования яичников генах. Chromosomal and genetic abnormalities causing abnormal ovarian development or accelerated apoptosis. Single gene defects – mutations in genes vital for ovarian development or function.
Аутоиммунные механизмы Autoimmune mechanisms	Аутоиммунное поражение яичников обычно предполагается при ассоциации с другими органоспецифическими аутоиммунными состояниями, в первую очередь с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и надпочечников. Аутоантитела яичников обнаруживаются редко. Autoimmune ovarian damage is usually presumed because of the association with other organ-specific autoimmune conditions. Thyroid and adrenal autoimmunity is common. Ovarian autoantibodies are rarely positive.
Метаболические механизмы Metabolic mechanisms	При галактоземии, по некоторым данным, повреждение яичников опосредуют аномальные метаболиты. In galactosaemia abnormal metabolites are thought to mediate ovarian damage.
Ятрогенные механизмы Iatrogenic mechanisms	Повреждение яичников после хирургического вмешательства в области таза, радио- или химиотерапии онкологических заболеваний. Ovarian damage following pelvic surgery and radiotherapy or chemotherapy during treatment of cancer.
Факторы окружающей среды Environmental factors	По некоторым данным, к ПНЯ могут приводить вирусные инфекции и токсины, такие как пестициды. Курение приводит к более раннему развитию естественной менопаузы. Viral infections and toxins such as pesticides are presumed. Smoking results in younger age of natural menopause.

**Таблица 2.** Гены человека, ассоциированные с преждевременной недостаточностью яичников (адаптировано из [2, 6–18]), (начало).**Table 2.** Human genes associated with premature ovarian insufficiency (adapted from [2, 6–18]), (beginning).

Ген человека Human gene	Полное наименование гена Full gene name	Цитогенетическая локализация Cytogenetic location	Синдром по базе OMIM Syndrome (OMIM)	Зарегистрированная распространенность при ПНЯ Reported incidence in POI
GPR3	Парный рецептор протеина G G protein-coupled receptor 3	1p36.1-p35	Нет None	0,0 %
LHX8	LIM homeobox 8 1	p31.1	Нет None	Редко Rare
HSD3B2	Гидрокси- $\delta$ -5-стероид дегидрогеназа, 3 $\beta$ - и стероид $\delta$ -изомераза 2 Hydroxy- $\delta$ -5-steroid dehydrogenase, 3 $\beta$ - and steroid $\delta$ -isomerase 2	1p13.1	Нет None	Не определена Unknown
LMNA	Ламин A/C Lamin A/C	1q22	Синдром Малюфа (212112) Malouf syndrome (212112)	Редко Rare
LHR	Рецептор ЛГ / LH receptor	2p21	Нет / None	< 1,0 %
FSHR	Рецептор ФСГ / FSH receptor	2p21-p16	Нет / None	< 1,0 %
FIGLA	Специфическая базовая спираль-петля-спираль фолликулогенеза Folliculogenesis specific basic helixloop-helix	2p13.3	Нет None	2 %
EIF5B	Фактор инициации трансляции эукариот 5B Eukaryotic translation initiation factor 5B	2q11.2	Нет None	Редко Rare
INH1A	Ингибин альфа Inhibin alpha	2q33-q36	Нет None	0,0–7,0 %
FOXL2	Fork head box L2	3q23	Синдром блефарофимоза,птоза и эпикантуса inversus (110100) Blepharophimosis, ptosis, epicanthus inversus syndrome (110100)	2,8 %
TP73L	Опухолевый белок p63 Tumor protein p63	3q27	Синдром Рэппа-Ходжкина (129400) Rapp-Hodgkin syndrome (129400)	Редко Rare
BMPR1B	Рецептор костного морфогенетического белка 1B Bone morphogenetic protein receptor 1B	4q23–24	Синдром Демирхана (609441) Demirhan syndrome (609441)	Редко Rare
ADAMTS19	Фрагмент 19 ADAM металлопротеиназы с тромбоспондином 1-го типа ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 19	5q31	Нет None	Polymorphism (not mutation)
SIL1	S. cerevisiae homolog 1	5q31	Синдром Маринеску-Шёгрена (248800) Marinesco-Sjogren syndrome (248800)	Редко Rare
GDF9	Фактор роста и дифференциации 9 Growth-differentiation factor 9	5q31.1	Нет None	1,6 %
MSH5	MutS homolog 5	6p21.3	Нет / None	4,9 %
FOXO3A	Forkhead box O3A	6q21	Нет / None	2,2 %
ESR1	Эстрогеновый рецептор $\alpha$ Estrogen receptor $\alpha$	6q25.1	Нет None	Polymorphism (not mutation)
NOBOX	Гомеобокс яичников новорожденного Newborn ovary homeobox	7q35	Нет None	0,0–1,0 %

**Таблица 2.** Гены человека, ассоциированные с преждевременной недостаточностью яичников (адаптировано из [2, 6–18]), (продолжение).

**Table 2.** Human genes associated with premature ovarian insufficiency (adapted from [2, 6–18]), (continuation).

Ген человека Human gene	Полное наименование гена Full gene name	Цитогенетическая локализация Cytogenetic location	Синдром по базе OMIM Syndrome (OMIM)	Зарегистрированная распространенность при ПНЯ Reported incidence in POI
WRN	RecQ protein-like 2	8p12-p11.2	Синдром Вернера (277700) Werner syndrome (277700)	Не определена Unknown
STAR	Стероидогенный острый регуляторный белок Steroidogenic acute regulatory protein	8p11.2	Липоидная врожденная гиперплазия надпочечников (600617) Lipoid congenital adrenal hyperplasia (600617)	Не определена Unknown
GALT	Галактоза-1-фосфат уридилтрансфераза Galactose-1-phosphate uridylyltransferase	9p13	Галактоземия (230400) Galactosemia (230400)	Не определена Unknown
NR5A1	Подсемейство ядерного рецептора 5, группа А, член 1 Nuclear receptor subfamily 5, group A, member 1	9q33	Нет None	1,4–8,0 %
CYP17A1	Цитохром P450, семейство 17, подсемейство А, полипептид 1 Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1	10q24.3	Врожденная гиперплазия надпочечников, вызванная дефицитом 17 $\alpha$ -ОН (202110) Congenital adrenal hyperplasia due to 17 $\alpha$ -OH deficiency (202110)	Не определена Unknown
FSHB	$\beta$ подъединица ФСГ / FSH $\beta$ subunit	11p13	Нет / None	Редко Rare
ATM	Мутация атаксии-телеангиэктазии Ataxia telangiectasia mutated	11q22.3	Атаксия-телеангиэктазия (208900) Ataxia telangiectasia (208900)	Не определена Unknown
FOXO1A	Forkhead box O1A	13q14.1	Нет / None	1,1 %
EIF2B2	Фактор инициации трансляции эукариот 2В, подъединица 2 Eukaryotic translation initiation factor 2B, subunit 2	14q24	Овариальная лейкодистрофия (603896) Ovarian leukodystrophy (603896)	Не определена Unknown
CYP19A1	Цитохром P450, семейство 19, подсемейство А, полипептид 1 Cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1	15q21.1	Дефицит ароматазы (107910) Aromatase deficiency (107910)	Редко Rare
POLG	ДНК-полимераза гамма DNA polymerase gamma	15q25	Прогрессирующая внешняя офтальмоплегия с делециями митохондриальной ДНК (157640) Progressive external ophthalmoplegia with mitochondrial DNA deletions (157640)	Не определена Unknown
BLM	DNA helicase RecQ protein-like-3	15q26.1	Синдром Блума (210900) Bloom syndrome (210900)	Не определена Unknown
PMM2	Фосфоманномутаза 2 Phosphomannomutase 2	16p13.3–13.2	Врожденное нарушение гликозилирования, тип 1А (212065) Congenital disorder of glycosylation, type 1A (212065)	Не определена Unknown
FA	Группа дополнения анемии Фанкони Fanconi anemia complementation groups	16q24.3	Анемия Фанкони (227650) Fanconi anemia (227650)	Редко Rare
Ybx2	Y box-binding protein 2	17p11.2–13.1	Нет None	Не определена Unknown
NOG	Noggin	17q22	Нет None	1,0 %

**Таблица 2.** Гены человека, ассоциированные с преждевременной недостаточностью яичников (адаптировано из [2, 6–18]), (окончание).**Table 2.** Human genes associated with premature ovarian insufficiency (adapted from [2, 6–18]), (ending).

Ген человека Human gene	Полное наименование гена Full gene name	Цитогенетическая локализация Cytogenetic location	Синдром по базе OMIM Syndrome (OMIM)	Зарегистрированная распространенность при ПНЯ Reported incidence in POI
NANOS3	Nanos homolog 3	19p13.12	Нет / None	0,0 %
LHB	Бета-полипептид ЛГ LH beta polypeptide	19q13.33	Нет None	Редко / Rare
AIRE	Аутоиммунный регулятор Autoimmune regulator	21q22.3	Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 (240300) Autoimmune polyendocrine syndrome 1 (240300)	Редко / Rare
DMC1	DMC1 супрессор дозировки гомолога mck1, мейоз-специфическая гомологичная рекомбинация DMC1 dosage suppressor of mck1 homolog, meiosis-specific homologous recombination	22q13.1	Нет None	2,4 %
BMP15	Костный морфогенетический белок 15 Bone morphogenetic protein 15	Xp11.2	Нет None	1,5–12,0%
AR	Андрогенный рецептор Androgen receptor	Xq11–12	Нет None	4,5 %
XIST	Ген инактивации X-хромосомы X-inactivation gene	Xq13.2	Семейная асимметричная инактивация X-хромосомы (300087) Familial skewed X-inactivation (300087)	Не определена Unknown
POF1B	Преждевременная недостаточность яичников, ген 1B Premature ovarian failure, 1B gene	Xq21.2	Нет None	Не определена Unknown
DACH2	Homolog of Drosophila dachshund gene	Xq21.2	Нет None	2,7 %
DIAPH2	Diaphanous homolog 2	Xq21.33	Нет None	Не определена Unknown
PGRMC1	Компонент 1 мембраны прогестеронового рецептора Progesterone receptor membrane component 1	Xq22-q24	Нет None	1,5 %
BHLHB9	Основной домен типа спираль-петля-спираль, класс B, 9 Basic helix-loop-helix domain containing, class B, 9	Xq25	Нет None	Не определена Unknown
FMR1	Ген умственной отсталости 2, сцепленный с хрупкой X-хромосомой Fragile X mental retardation gene 2	Xq27.3	Синдром хрупкой X-хромосомы (309550) Fragile X syndrome (309550)	0,8–13,0 %
FRAXE (FMR2)	Ген умственной отсталости 1, сцепленный с хрупкой X-хромосомой Fragile X mental retardation gene 2	Xq28	Умственная отсталость, связанная с X-хромосомой (309548) X-linked mental retardation (309548)	1,5 %

**Примечания:** если несколько названий генов, выбрано название гена, приведенное в Системе базы данных молекулярных последовательностей Entrez (доступно на <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>); OMIM – электронная база данных «Менделевское наследование у человека» (доступно на <http://www.omim.org>); ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон.

**Notes:** When multiple gene names exist, Entrez gene name was chosen (available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>); OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man (available at <http://www.omim.org>); POI – premature ovarian insufficiency; LH – Luteinizing Hormone; FSH – Follicle-Stimulating Hormone.

### **Аутоиммунные причины преждевременной недостаточности яичников / Autoimmune causes of premature ovarian insufficiency**

По различным оценкам, аутоиммунные механизмы играют роль в патогенезе до 20–30 % случаев ПНЯ [1, 2, 19]. ПНЯ ассоциируется с различной патологией органов эндокринной системы (поджелудочная железа, щитовидная железа, надпочечники, гипофиз). Также ПНЯ может сопровождать большое количество заболеваний, в патогенезе которых играет роль аутоиммунное воспаление: среди них хронический кандидоз, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, витилиго, алопеция, ревматоидный артрит, болезнь Крона и др. Наиболее часто ПНЯ наблюдается при гипотиреозе – его имеют около 10 % женщин с ПНЯ [1]. Однако истинная аутоиммунная реакция яичников имеет место только у 4–5 % женщин с ПНЯ [1, 2].

К настоящему моменту опубликованы несколько клинических случаев, в которых ПНЯ связывают с иммунизацией, приводящей к образованию антител к яичникам с помощью молекулярной мимикрии, особенно с квадριвалентной вакциной против вируса папилломы человека (ВПЧ) [19–21]. Однако достоверные с точки зрения доказательной медицины данные, связывающие вакцинацию против ВПЧ и ПНЯ или устанавливающие причинно-следственную связь между ними, отсутствуют. Дальнейшие исследования в этой области все еще остаются необходимыми [19].

Тем не менее в большинстве случаев этиология остается неизвестной. Механизм повреждения яичников, как правило, обусловлен антителами, а аутоиммунная ПНЯ обычно характеризуется наличием клеточной инфильтрации тека-клеток растущих фолликулов различными клетками воспаления. Также там могут присутствовать и другие факторы и белки, клиническая значимость которых еще не вполне определена [19].

У женщин с ПНЯ неустановленной этиологии наблюдается повышенное количество активированных Т-клеток в крови. Аналогичная картина была описана и при других аутоиммунных эндокринопатиях (например, сахарный диабет 1-го типа). Однако у женщин в постменопаузе также наблюдается увеличение содержания активированных Т-клеток в крови, а менопаузальная гормональная терапия (МГТ) снижает их количество. Поэтому на сегодняшний день остается неясным, причиной или результатом нарушения функции яичников является повышенное содержание активированных Т-клеток в крови.

При этом до сих пор не найдено надежного маркера аутоиммунного поражения яичников. Наличие антител к яичникам было продемонстрировано в ряде исследований с участием женщин с ПНЯ, но низкая специфичность не позволяет использовать их определение в клинической практике. Эффективным путем подтверждения аутоиммунной природы ПНЯ остается поиск сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

### **Метаболические причины преждевременной недостаточности яичников / Metabolic causes of premature ovarian insufficiency**

Аномальные метаболиты приводят к повреждению яичников и последующему развитию ПНЯ при галактоземии [1, 2, 12]. Также появляется все больше данных о роли митохондриальной дисфункции. По свободно-радикальной теории старения увеличение уровня активных форм кислорода (АФК) внутри митохондрий индуцирует процесс апоптоза. Дисбаланс свободно-радикальных процессов, ассоциированный с дефицитом энергии и дисфункцией митохондрий, признан единым биологическим эволюционным компенсаторно-приспособительным механизмом, срыв которого приводит к негативным последствиям. При созревании ооцитов требуется наличие гораздо большего количества митохондрий с максимальным содержанием копий митохондриальной ДНК по сравнению с другими органами и тканями, поскольку от стадии зиготы до стадии морулы митохондрии и митохондриальная ДНК не образуются *de novo*, а уже имеющиеся органеллы и молекулы распределяются между делящимися клетками. Фолликулогенез также является энергоемким процессом, требующим большого числа митохондрий как в ооцитах, так и клетках гранулезы. У женщин старше 38 лет продемонстрировано снижение представленности митохондрий в гранулезных клетках в сравнении с ранним репродуктивным периодом, что, по-видимому, является одним из проявлений механизма, приводящего к старению яичников. Накопление АФК в тканях яичника, возможно обусловлено генетически детерминированными или приобретенными в условиях неблагоприятного окружения мутациями митохондриальной и/или ядерной ДНК [12, 22].

### **Инфекционные причины преждевременной недостаточности яичников / Infectious causes of premature ovarian insufficiency**

Данные о связи между инфекционными заболеваниями и ПНЯ достаточно скудные. Продemonстрирована роль вируса эпидемического паротита, обуславливающего воспаление яичника с последующим развитием ПНЯ. Другими ассоциированными с ПНЯ инфекционными заболеваниями являются синдром первичного иммунодефицита (СПИД) и соответствующая противовирусная терапия. Иницирующими факторами развития ПНЯ, по некоторым данным, могут являться туберкулез, малярия, ветряная оспа и шигеллез [2, 23]. Причинно-следственная связь между инфекционными заболеваниями и ПНЯ продолжает оставаться дискуссионной, необходимы дальнейшие клинические исследования с выверенным дизайном.

### **Ятрогенные причины преждевременной недостаточности яичников / Iatrogenic causes of premature ovarian insufficiency**

Основными причинами ятрогенной ПНЯ являются хирургическое вмешательство в области таза, радио-

терапия или химиотерапия. Очевидно, что двусторонняя овариэктомия является причиной наступления хирургической менопаузы. По некоторым данным, экстирпация матки (без овариэктомии) тоже может способствовать более раннему наступлению менопаузы, что вызвано периоперационным повреждением яичников [1, 2].

В терапии онкологических заболеваний как у детей, так и у взрослых все большее распространение получает химио- и радиотерапия. Оба данных вида терапии приводят к снижению функции яичников, причем комбинированная терапия увеличивает риск. Препараты, применяющиеся в протоколах химиотерапии, приводят к нарушениям внутриклеточных процессов и пролиферации клеток. Лучевая терапия также имеет разрушительное влияние на функцию яичников даже при использовании тазового экранирования. Выраженность зависит от возраста, дозы облучения и поля применения. Восстановление функции яичников после лечения онкологических заболеваний обычно наблюдается, хотя вероятность этого трудно предсказуема. Для онкологических пациентов, подверженных высокому риску развития ПНЯ, целесообразно рассмотреть возможность криоконсервации ооцитов [2, 24, 25].

#### **Факторы окружающей среды / Environmental factors**

Известно, что курение связано с более ранним возрастом естественной менопаузы. Однако на сегодняшний день остается не до конца ясным, может ли воздействие окружающей среды быть достаточно сильным, чтобы инициировать развитие ПНЯ. Имеющиеся данные о воздействии тяжелых металлов, растворителей, пестицидов, пластмасс и промышленных химикатов на фертильную функцию женщины неоднозначны [1].

#### **Клиническая картина и диагностика / Clinical picture and diagnostics**

На фоне ПНЯ развивается олигоменорея или аменорея. Как правило, олиго- или аменорею сопровождают такие обусловленные гипозэстрогенией симптомы, как приливы, ночной пот и физическая скованность [1, 2, 9, 26].

Ключевым проявлением гипозэстрогении при ПНЯ является генитоуринарный менопаузальный синдром (ГУМС): сухость, зуд и жжение во влагалище, поллакиурия, ноктурия, цисталгия, различные формы недержания мочи, а также рецидивирующие инфекции мочевых путей и гиперактивный мочевой пузырь (ГАМП) [27, 28].

Общим механизмом реализации симптомов ГУМС является замедление пролиферативных процессов в слизистой оболочке мочеполовых путей, имеющих единое происхождение, вследствие снижения уровня эстрогенов в крови у женщин с ПНЯ. При этом прогрессивно снижается количество слоев в многослойном плоском эпителии влагалища и мочевых путей, размер клеток уменьшается, они начинают вырабатывать

меньше гликогена. Недостаток гликогена ведет к снижению количества лактобактерий, выделяющих молочную кислоту и закисляющих среду. Повышение pH среды нарушает естественную защиту влагалища, патогенная флора получает благоприятные возможности для размножения [28–30].

Указанные симптомы в совокупности приводят к диспареунии (повторяющиеся или постоянные боли в половых органах непосредственно перед, во время или вскоре после полового акта), потере полового влечения, психосоциальному дискомфорту [4, 27–29, 31]. Психическое здоровье также часто нарушается из-за перепадов настроения, снижения концентрации внимания и нарушений сна.

Психосоциальное и эмоциональное воздействие ПНЯ часто недооценивается, поскольку на первый план выступают клинические проявления. Однако женщины с ПНЯ часто имеют беспокойство по поводу их фертильной функции. Женщины с ПНЯ могут демонстрировать различные психологические нарушения, такие как депрессия и сниженная самооценка, которые отрицательно влияют на сексуальную функцию [26]. Диагноз ПНЯ часто является значительным стрессом для женщины. Сразу после постановки диагноза ПНЯ они могут испытывать шок и замешательство. Поэтому женщине необходимо предложить психологическую поддержку [2, 4, 32].

Женщины с ПНЯ менее удовлетворены своей сексуальной жизнью, чем здоровые женщины. Их сексуальная активность характеризуется меньшим сексуальным возбуждением, меньшей лубрикацией и наличием болевых ощущений в половых органах, обусловленных ГУМС. Перекрестное исследование, сравнивающее сексуальную функцию 58 женщин с ПНЯ с регулярно менструирующими женщинами, показало, что пациенты с ПНЯ страдают от снижения половой функции [33]. Сексуальность у женщин с ПНЯ заслуживает внимания в связи с молодым возрастом и стигматизирующим характером диагноза. Ранняя гормональная депривация приводит к развитию ГУМС и способствует возникновению гипоактивного расстройства сексуального желаяния, модулирующего половую жизнь. Эмоциональная и когнитивная адаптация к краткосрочным и долгосрочным последствиям ПНЯ может в дальнейшем определять негативное отношение к интимной близости. Наилучшим подходом в коррекции нарушений в интимной сфере является сочетание фармакологических методов коррекции ГУМС и психологической помощи, которые должны применяться, по крайней мере, до среднего возраста наступления естественной менопаузы [3, 34, 35].

Ранняя менопауза также связана с неврологической дисфункцией (снижение когнитивных функций) и повышенным риском развития слабоумия: поскольку мозг в молодом возрасте более уязвим к дефициту эстрогенов, негативное влияние на вербальную память при хирургической менопаузе выражено сильнее,

нежели при физиологической. Более того, хирургическая менопауза в молодом возрасте оказалась связана с депрессией, тревогой, ухудшением когнитивных функций и развитием болезни Альцгеймера, а также повышением долгосрочного риска развития паркинсонизма [2, 32].

Следует отметить, что клиническая картина ПНЯ варьирует в зависимости от возраста. Очень раннее начало в подростковом возрасте приводит к задержке полового созревания и первичной аменорее. После менархе симптомы дефицита эстрогена и вторичной аменореи проявляются нерегулярными менструациями либо бесплодием. Кроме того, клиника ПНЯ может быть частью генетических синдромов и одним из симптомов аутоиммунных заболеваний [1, 2, 9].

Диагностика ПНЯ основана на идентификации аменореи с наличием повышенной концентрации ФСГ в сыворотке крови (ФСГ > 25 МЕ/л) как минимум 2 раза с промежутком не менее 4 нед [6, 7]. Необходимость двух анализов обусловлена тем, что повышение ФСГ может быть преходящим вследствие неравномерного во времени снижения функции яичников. У некоторых женщин рецидивы и ремиссии трудно прогнозировать, особенно в течение первого года после постановки диагноза [1, 7, 36]. Следует отметить, что по статистике до 10 % женщин с ПНЯ беременеют. Поэтому важно информировать женщин о такой вероятности с тем, чтобы они не прекращали использовать контрацепцию, когда необходимо. В свете этого следует с осторожностью относиться к сообщениям об эффективном лечении ПНЯ: возможно, это обусловлено не столько применяемыми методами, сколько описанными выше колебаниями в выработке яичником гормонов. Биопсия яичников также не способствует установлению ремиссии и не должна больше включаться в план лечения при ПНЯ [7]. Определение содержания антимюллера гормона является маркером низкого овариального резерва, но при повышении концентрации ФСГ диагностическая ценность определения антимюллера гормона снижается [1, 2, 6, 7].

Тщательный сбор семейного анамнеза в 30 % случаев помогает идентифицировать других женщин с ПНЯ среди родственников. Также целесообразно генетическое консультирование и генетический анализ: исследование кариотипа должно быть выполнено любой женщине сотягощенным семейным анамнезом, имеющей ПНЯ [1]. В клинической практике в качестве генетического тестирования первого уровня следует проводить молекулярное исследование кариотипа высокого разрешения и гена FMR1. Также следует рассмотреть возможность идентификации хромосомных делеций/дупликаций кариотипа или других патогенных вариантов в специфических генах, связанных с ПНЯ, с использованием сравнительной геномной гибридизации (англ. Comparative Genomic Hybridization) или специфических панелей секвениро-

вания следующего поколения (англ. Next Generation Sequencing Panels) при их доступности [14]. Это особенно важно для пациентов с родственниками первой или второй степени, также страдающими ПНЯ.

## Коморбидность / Comorbidities

### Преждевременная недостаточность яичников и сахарный диабет 2-го типа / Premature ovarian insufficiency and type 2 diabetes mellitus

P. Anagnostis с соавт. (2018) представили систематический обзор и метаанализ, включающий 4 когортных исследования с периодом наблюдения от 8 до 10 лет [37]. Было продемонстрировано, что женщины с ПНЯ и/или ранней менопаузой в возрасте младше 45 лет имеют повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа по сравнению с теми, у кого возраст наступления менопаузы превышал 45 лет. Это должно учитываться с целью своевременной диагностики данного заболевания у женщин с ПНЯ, составляющих группу повышенного риска. Однако исследователи отмечают различный дизайн оригинальных исследований, который способствует относительно высокой степени неоднородности данных, и дают ремарку, что будут полезны дальнейшие хорошо спланированные проспективные когортные и интервенционные исследования [37].

### Преждевременная недостаточность яичников и остеопороз / Premature ovarian insufficiency and osteoporosis

У женщин с ПНЯ повышен риск развития остеопороза, обусловленного снижением уровня эстрогенов: остеопороз имеют 8–15 % женщин с ПНЯ. Поскольку плотность костной ткани достигает своего пика только в возрасте около 30 лет, прекращение менструальной функции до или вскоре после достижения данного возраста особенно опасно [26]. Так как снижение плотности костной ткани может оставаться клинически незаметным, всем женщинам с ПНЯ и ранней менопаузой рекомендуется скрининг, профилактика и лечение остеопороза. Несмотря на то что остеопороз находится в числе диагнозов, которых больше всего опасаются женщины, что связано с повышенными эмоциональными переживаниями и явлениями психосоциального дискомфорта, ряд авторов отмечают недостаточную осведомленность пациенток о связи остеопороза и ПНЯ [26, 38].

### Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания / Premature ovarian insufficiency and cardiovascular diseases

По результатам метаанализа с участием в общей сложности свыше 300 тыс. пациентов, ранняя менопауза связана с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [39]. Вместе с тем в недавнем кросс-секционном исследовании «случай–контроль» с участием 98 женщин с ПНЯ и 294 женщин

контрольной группы не было продемонстрировано различий в степени кальцификации коронарных артерий, хотя у женщин с ПНЯ и зафиксировано значительно более высокие значения артериального давления, холестерина и глюкозы в сыворотке крови, несмотря на более низкий индекс массы тела по сравнению с контрольной группой [9].

В недавнем отечественном исследовании с участием 170 женщин 18–40 лет с ПНЯ пациентки с умеренной степенью сердечно-сосудистого риска (ССР) встречались в 3,8 раза чаще, чем среди женщин с сохраненной функцией яичников. При этом у больных с ПНЯ в 4 раза чаще отмечали наличие дополнительных биохимических и функциональных биомаркеров ССР: повышение содержания аполипопротеина В, С-реактивного белка и мочевой кислоты в крови, утолщение толщины интима-медиа общей сонной артерии с обеих сторон, снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии [30].

### Лечение преждевременной недостаточности яичников / Treatment of premature ovarian insufficiency

#### Заместительная гормональная терапия / Hormone replacement therapy

Общепринятой практикой для женщин с ПНЯ является физиологическое замещение стероидных гормонов яичников до наступления нормальной менопаузы (до 50 лет) – заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Целью ЗГТ является поддержание достаточной концентрации эстрадиола, что позволит защитить женщин с ПНЯ от развития серьезных последствий и преждевременной смертности, связанной с длительным дефицитом эстрогена [1, 2, 7, 9].

Принцип применения ЗГТ у молодых женщин лишь незначительно отличается от принципа применения МГТ у женщин более старшего возраста, основной целью лечения которых является поддержание качества жизни. Молодым женщинам может потребоваться более высокая доза эстрогенов, чем в более старшей возрастной группе. Кроме того, у таких женщин могут быть более высокими ожидания в отношении половой функции, что обычно требует применения вагинального эстрогена (эстриола) и замещения андрогенов [1, 29, 30]. Замещение андрогенов полезно в случаях, когда усталость и потеря либидо сохраняются, несмотря на применение ЗГТ. Вариантами замещения андрогенов являются применение трансдермального тестостерона и терапия дегидроэпиандростероном (ДГЭА) [1].

ЗГТ у женщин с ПНЯ предпочтительнее использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК), поскольку КОК содержат большие концентрации стероидных гормонов, чем необходимо для коррекции ПНЯ. Следовательно, при использовании КОК увеличивается риск возникновения негативных

побочных эффектов, таких как дислипидемия и тромбозомболические нарушения [2]. Также перерыв в схеме применения КОК в циклическом режиме суммарно приводит к тому, что в течение 3 мес в году женщина продолжает испытывать дефицит эстрогенов. Если предпочтение отдано КОК (следует принимать во внимание, что вероятность наступления беременности при ПНЯ составляет до 10 % [7, 40]), то его следует отдавать КОК с более низкой дозой этинилэстрадиола и прогестина второго поколения, применение которых обуславливает меньший риск развития тромбоза [1], а также трехфазным КОК, которые своим составом имитируют секрецию половых гормонов в физиологическом менструальном цикле, например, Три-Мерси.

Хотя предполагается, что применение натурального прогестерона положительно влияет на сердечно-сосудистую систему и имеет потенциально более низкий риск развития карциномы молочных желез, к настоящему времени не накоплено достаточных доказательств его эффективности и безопасности у женщин с ПНЯ [2, 7].

Женщинам с симптомами ГУМС показано применение как системной, так и локальной ЗГТ. Кроме этого, в тех случаях, когда есть необходимость в терапии, но ЗГТ противопоказана, либо, несмотря на использование ЗГТ, у женщины сохраняются симптомы ГУМС, могут применяться вагинальные лубриканты и увлажняющие средства. Одним из наиболее авторитетных гайдлайнов ведения пациентов с ПНЯ признано руководство ESHRE [41]. Согласно данному документу, локальные эстрогены эффективны в лечении ГУМС (доказательство категории А). Локальные эстрогены могут назначаться и в дополнение к системной ЗГТ тем женщинам, которых, несмотря на ее применение, продолжают беспокоить симптомы ГУМС (доказательство категории С) [7].

Для интравагинального введения при лечении ГУМС оправданно применять препараты эстриола, который представляет собой одну из фракций натуральных эстрогенов (кроме эстриола к ним относят эстрадиол и эстрон) [28, 29, 31, 35]. Как известно, тропность рецепторов к гормонам связана с длительностью их взаимодействия. Ключевым отличием эстриола от других эстрогенов является то, что он при местном применении селективно связывается с рецепторами тканей мочеполовых путей на 2–4 ч и не успевает оказать системного действия на другие органы-мишени, в частности на эндо- и миометрий. Для развития пролиферативных изменений в эндометрии эстроген должен быть связанным с рецептором более, чем на 6 ч; для пролиферации же эпителия влагалища и уретры достаточно 2–4 ч. Этого времени недостаточно для развития утеротропного эффекта, сопровождающегося пролиферацией эндометрия, и напротив, достаточно для того, чтобы развился полноценный вагинотропный и уротропный эффект, т.е. пролиферация многослой-

ного плоского эпителия влагалища и уретры. Исходя из этого, эстриол обладает избирательной активностью в отношении урогенитального тракта. Следовательно, при вагинальном применении эстриола не требуется добавления прогестагенов [29, 31].

При этом наибольшее значение имеют механизмы локальной диффузии и вагинальной абсорбции. Локально применяемые формы эстриола могут достигать структур мочевого тракта (например, мочевой пузырь, уретра) и через общий кровоток, всасываясь в месте введения. При интравагинальном применении гораздо меньше эстриола подвергается метаболизму, чем при приеме внутрь: 20 % его дозы появляется в виде неконъюгированных стероидов в крови. Эпителий влагалища участвует в метаболизме местно введенных эстрогенов в катехол-эстрогены, которые способны связываться с рецепторами эстрогенов, но в меньшей степени, чем эстрадиол. Кроме того, эстрогены стимулируют также эпидермальный фактор роста и индуцируют маточный лактоферрин, улучшающий в свою очередь их абсорбцию [29, 31, 35].

Многочисленные исследования показали, что введение препаратов эстриола местно интравагинально улучшает пролиферацию слизистых оболочек влагалища, уретры и шейки мочевого пузыря, стимулирует размножение лактобактерий и снижает pH влагалища, что в результате ведет к уменьшению колонизации энтеробактериями. Постоянно обсуждается роль местной ЗГТ и при терапии недержания мочи. Накопленный опыт показывает, что при стрессовом недержании мочи использование местной ЗГТ (локальных эстрогенов) весьма эффективно, но для этих целей требуется не менее 6–9 мес лечения. Положительное влияние местной ЗГТ при стрессовом недержании мочи обуславливается увеличением функциональной длины уретры за счет улучшения трофики ее тканей [29, 31, 35]. Следует отметить, что локальная терапия эстриолом должна быть длительной, так как с прекращением терапии симптомы возвратятся; это закономерно, исходя из его механизма действия в отношении симптомов ГУМС. Поэтому после нескольких недель терапии в лечебной дозе в ежедневном режиме необходимо продолжать длительную терапию в поддерживающем режиме (2 раза в неделю) для предупреждения развития рецидивов [28, 42].

В. А. Новикова с соавт. (2008) выполнили клиническое исследование с участием 50 женщин с ПНЯ среднего и позднего репродуктивного периода [3]. Средний возраст женщин с ПНЯ составил  $30,0 \pm 1,2$  лет. Для восполнения недостатка женских половых гормонов использовали эстриол (Овестин) в форме вагинальных суппозиториях в дозе 0,5 мг *per vaginam* ежедневно в течение 3 нед; затем пациенток переводили на поддерживающую дозу по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 2 мес. Женщинам с тяжелой степенью недержания мочи помимо гормонотерапии для

лечения симптомов гиперактивного мочевого пузыря назначали солифенацин перорально в дозе 5–10 мг/сут. Гормональная терапия Овестином по выбранной методике привела не только к нивелированию урогенитальных дистрофических изменений при ПНЯ, но и к улучшению функционального состояния органов малого таза: ни у одной женщины не выявлено диспареунии, ноктурии, отмечено улучшение сексуальной жизни. Только у 1 (2 %) женщины сохранилась незаинтересованность к сексуальным контактам. Обращает внимание, что на фоне проводимого лечения недержания мочи в 100 % купированы императивные позывы к мочеиспусканию, императивное недержание мочи (табл. 3) [3].

**Таблица 3.** Результаты терапии эстриолом женщин с преждевременной недостаточностью яичников (адаптировано из [3]).

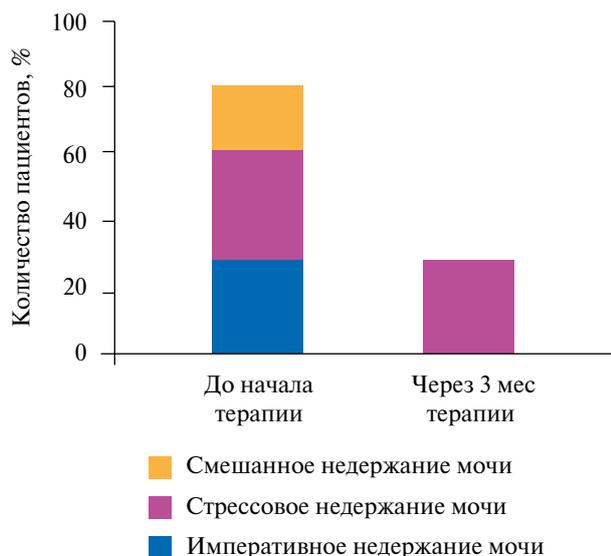
**Table 3.** Results of topical estriol therapy in patients with premature ovarian insufficiency (adapted from [3]).

Жалобы Complaints	Количество женщин Quantity of women	
	До терапии Before therapy n (%)	После терапии After therapy n (%)
Диспареуния Dyspareunia	10 (20)	0 (0)
Сексуальные нарушения Sexual disorders	15 (30)	1 (2)
Поллакиурия Pollakiuria	20 (50)	6 (12)
Ноктурия Nocturia	15 (30)	0 (0)
Императивные позывы к мочеиспусканию Urinary urgency	30 (60)	0 (0)

В начале исследования у 38 % женщин с ПНЯ наблюдалась легкая степень недержания мочи, у 30 % – средняя, и у 12 % – тяжелая степень. Через 3 мес терапии Овестином продолжали предъявлять жалобы только женщины со стрессовым механизмом недержания мочи, что, по-видимому, обусловлено различиями в этиологии. Из всех женщин с ПНЯ, принимавших участие в исследовании, количество предъявляющих жалобы на недержание мочи снизилось в 2,7 раза – с 80 до 30 % (рис. 2).

Местная терапия Овестином к 3-му месяцу наблюдения ликвидировала имеющиеся исходно вагинальные дистрофические нарушения. Исходно у 15 (30 %) обследованных женщин имелись признаки недержания мочи средней степени, у 6 (12 %) – тяжелой. Через 3 мес терапии лишь у 30 % женщин из числа имевших среднюю и тяжелую степень недержания мочи сохранялась легкая степень недержания (рис. 3).

На основании полученных результатов авторы сделали вывод, что местная терапия эстриолом

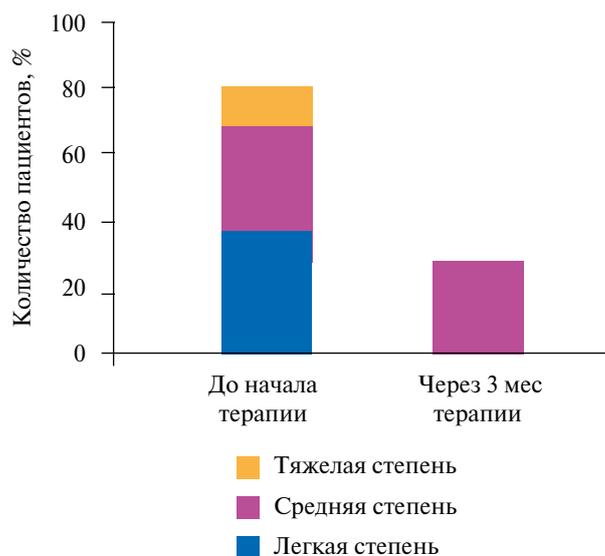


**Рисунок 2.** Жалобы на недержание мочи у женщин с преждевременной недостаточностью яичников до начала лечения и спустя 3 мес терапии Овестином [3].

**Figure 2.** Frequency of urinary incontinence in women with premature ovarian insufficiency before and three months later after Ovestin therapy [3].

(Овестин вагинальные суппозитории 0,5 мг/сут в течение 3 нед, затем по 0,5 мг 2 раза в неделю в течение 2 мес) нивелирует дистрофические изменения, приводит к быстрому восстановлению слизистой мочеполювых путей и коррекции недержания мочи у женщин с ПНЯ.

Научный и практический интерес представляют результаты более позднего исследования Г. О. Раззакбергмановой с соавт. (2016), в рамках которого также в когорте из 50 женщин была выполнена оценка клинической эффективности эстриола (Овестин) у пациенток позднего репродуктивного возраста с ПНЯ [43]. Оценивали жалобы, отражающие дистрофические и атрофические изменения урогенитального тракта: сухость, зуд во влагалище, контактные кровотечения, сексуальные нарушения. При гинекологическом исследовании обращалось внимание на эстрогеновую насыщенность тканей, наличие деформаций, рубцовых изменений, наличие пролапса органов малого таза (цисто- и ректоцеле, степень опущения стенок влагалища). Состояние слизистой оболочки влагалища оценивали при кольпоскопии. Тяжесть урогенитальных расстройств расценивалась как легкая при сочетании симптомов вагинальной дистрофии с поллакиурией, ноктурией, цисталгией; как средняя при сочетании симптомов вагинальной дистрофии со стрессовым недержанием мочи; как тяжелая при сочетании с императивным и смешанным недержанием. Сексуальные нарушения (пониженное либидо, отсутствие интереса к половой жизни) исходно наблюдались у 30 %, диспареуния – у 20 % женщин с ПНЯ. Терапия Овестином привела не



**Рисунок 3.** Оценка степени тяжести недержания мочи у женщин с преждевременной недостаточностью яичников до начала и через 3 мес терапии Овестином [3].

**Figure 3.** Assessing intensity of urinary incontinence in women with premature ovarian insufficiency before and three months later after Ovestin therapy [3].

только к нивелированию урогенитальных дистрофических расстройств при ПНЯ, но и к улучшению функционального состояния органов малого таза; к концу исследования ни у одной женщины не выявлены диспареуния, ноктурия; отмечено улучшение сексуальной жизни.

Авторы заключили, что местная терапия Овестином (0,5 мг/сут интравагинально в течение 3 нед, затем по 0,5 мг 3 раза в неделю в течение 2 мес) приводит к восстановлению слизистой оболочки влагалища у женщин, исходно имеющих изменения, характерные для дефицита эстрогена, и улучшает качество жизни женщин [43].

### Реализация репродуктивной функции / Implementing of reproductive function

Для многих женщин с ПНЯ бесплодие является самым негативным аспектом диагноза. Женщины с ПНЯ не отвечают на многие традиционные методы лечения бесплодия. Их варианты создания семьи включают в себя усыновление, небольшую вероятность самопроизвольного зачатия, использование различных методов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), включая донорские эмбрионы или яйцеклетки. Выбор вариантов реализации репродуктивной функции должен осуществляться индивидуально для каждой женщины с ПНЯ. Имеет смысл обсуждать вопросы фертильности в ходе консультирования не только вскоре после постановки диагноза ПНЯ, но и возвращаться к нему в течение всего периода наблюдения, так как технологии в этой области постоянно развиваются [1, 2, 7].

### Вероятность самопроизвольного зачатия / Probability of spontaneous conception

Вероятность самопроизвольного зачатия у женщин с ПНЯ через некоторое время после постановки диагноза составляет 5–10 %, так как по некоторым оценкам у до 23 % женщин уровень гормонов возвращается к норме, т.е. возобновление функции яичников не является редким явлением у женщин с ПНЯ [7, 40]. Так, в исследовании A. Bachelot с соавт. (2017) с участием 507 женщин с ПНЯ, наблюдавшихся длительно ( $3,44 \pm 4,05$  лет), было продемонстрировано, что 117 (23 %) из них имели признаки возобновления функции яичников. Суммарная частота наступления беременности составила 3,5 % среди всей когорты и 15,3 % среди тех женщин, у которых восстановилась функция яичников [36]. Такое возвращение функции яичников часто бывает кратковременным, поэтому вероятность восстановления овуляции невозможно предсказать. При этом самопроизвольное прерывание беременности имеет место в 20 % случаев, что аналогично таковому в нормальной популяции [1]. Систематический обзор продемонстрировал, что различные методы терапии с целью восстановления овуляции оказываются в равной степени неэффективны [44]. В качестве таковых предлагаются использование трансдермального эстрадиола, которое приводит к нормализации уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке крови у 50 % женщин с ПНЯ (считается, что нормализация уровня ЛГ способствует улучшению состояния фолликулов и повышает шансы на овуляцию), ДГЭА и КОК с целью стимуляции яичников для снижения уровня ФСГ; однако данные ограничены, поскольку исследования имеют недостаточный размер выборки [2, 7].

### Донорство яйцеклеток / Egg donation

Единственным реально эффективным методом лечения бесплодия у большинства женщин с ПНЯ является ВРТ – использование донорских ооцитов. Доступность данного метода варьируется в зависимости от страны (в ряде стран метод запрещен). Донорские ооциты, оплодотворенные спермой партнера, наблюдаются на предмет сохранения целостности эмбриона. Для имплантации отбирается лучший эмбрион. Из-за отсутствия желтого тела необходима поддержка прогестероном, который вводят перорально, вагинально или парентерально [1, 2, 7]. Вероятность наступления беременности после цикла с использованием донорской яйцеклетки составляет около 40 %, и в совокупности вероятность наступления беременности после 4 циклов достигает 70–80 %, но она ассоциируется с повышенным риском гестационной гипертензии и преэклампсии [2, 45].

### Криоконсервация эмбриона / Embryo cryopreservation

Криоконсервация эмбрионов является давно установленной практикой в рамках экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), однако применяется только

у небольшого числа женщин с нормальной функцией яичников, но с прогнозом развития ПНЯ, которые имеют достаточно времени, чтобы обеспечить контролируемую гиперстимуляцию яичников. Как правило, это женщины с онкологическими заболеваниями до начала химио- или радиотерапии, либо женщины с аномалиями X-хромосомы. Лучшим выбором является наличие постоянного партнера; при его отсутствии может быть использована донорская сперма [1].

### Криоконсервация яйцеклеток / Egg cryopreservation

Криоконсервация ооцитов стала популярной с появлением витрификации – быстрого охлаждения при высоких концентрациях криопротекторов, что позволяет избежать образования льда внутри клетки и, как следствие, повреждений при охлаждении и нагревании. Созревание ооцитов *in vitro*, при котором незрелые ооциты извлекаются из нестимулированных яичников, также стало безопасным и эффективным лечением для женщин с онкологическими заболеваниями, проходящих терапию, которая может обладать токсическим эффектом в отношении яйцеклеток [1].

Криоконсервация ооцитов также требует контролируемой стимуляции яичников, но в отличие от консервации эмбрионов, сперматозоидов не требуется. На практике этот вариант применим только к женщинам с нормальной функцией яичников и достаточно взрослым для сбора яйцеклеток. Вероятность достижения беременности при криоконсервации яйцеклеток ниже, чем при криоконсервации эмбрионов [1].

### Криоконсервация ткани яичников / Cryopreservation of ovarian tissues

Преимущество этой процедуры заключается в том, что она не требует использования спермы и подходит для девочек в препубертатном возрасте, которым представляется возможным выполнить лапароскопию. Криоконсервированная ткань (один целый яичник или полоски ткани коры яичников) может быть реимплантирована в таз, после чего беременность может быть достигнута спонтанно или в результате ЭКО. Эффективность данной процедуры еще остается дискутабельной [1].

### Активация примордиальных фолликулов / Activation of primary ovarian follicles

В качестве инновационного метода лечения ПНЯ недавно была предложена активация примордиальных фолликулов – метод, при котором отдельные первичные фолликулы выходят из состояния покоя и переходят в фазу роста. До этого существующие стратегии гормональной стимуляции были нацелены на растущие фолликулы, в то время как дремлющие примордиальные фолликулы были исключены из клинического использования. Так называемая активация *in vitro* (англ. *in vitro* activation, IVA) дает новые возможности для активации фолликулов у женщин с ПНЯ. В ходе IVA женщинам с ПНЯ выполняют лапаро-

скопическую оофорэктомию; отобранную ткань коры яичников, содержащую остаточные фолликулы, рассекают на мелкие полоски (1×1 см<sup>2</sup>, толщиной 1–2 мм). Присутствие остаточных фолликулов определяют гистологическим методом (используют 10 % от каждой полоски, а остальную ткань криоконсервируют методом витрификации). Далее полоски коры яичников с подтвержденным наличием остаточных фолликулов размораживают и фрагментируют, после чего туда вводят специальные препараты, запускающие процесс активации. После инкубации фрагменты яичников пересаживают под слизистую маточных труб [46]. Данные об эффективности этого метода пока ограничены. Так, в недавней работе с участием 27 пациенток с ПНЯ сообщается лишь об одних успешных родах [46, 47].

### Заключение / Conclusion

Таким образом, ПНЯ является полиэтиологическим заболеванием, существенно снижающим качество жизни женщин, в первую очередь из-за стигмы, связанной бесплодием, а также проявлений обусловленного снижением уровня эстрогенов ГУМС – дискомфорта во влагалище, диспареунии, недержания мочи, вторичного инфирцирования. Это способствует

развитию эмоциональных нарушений и психосоциального дискомфорта, замыкающих порочный круг. ПНЯ ассоциирована с широким спектром заболеваний других органов и систем, ключевыми из которых являются сахарный диабет 2-го типа, остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания.

Предпочтительным методом лечения ПНЯ признана ЗГТ, которую следует продолжать до среднего возраста наступления естественной менопаузы. При ГУМС показана локальная терапия оригинальными препаратами эстриола, продемонстрировавшими свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях с участием пациенток с ПНЯ. Терапию следует проводить в первые недели в лечебной дозе, затем длительно в поддерживающем режиме для предупреждения рецидивов. Применение эстриола приводит к нивелированию урогенитальных дистрофических изменений, минимизации симптомов ГУМС и улучшению сексуальной жизни, что способствует устранению психосоциального дискомфорта и повышению качества жизни женщин с ПНЯ.

Реализация репродуктивной функции возможна с применением методов ВРТ, совершенствование которых требует дальнейших хорошо спланированных клинических исследований.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ	ARTICLE INFORMATION
Поступила: 20.05.2020. В доработанном виде: 08.07.2020.	Received: 20.05.2020. Revision received: 08.07.2020.
Принята к печати: 13.07.2020. Опубликована: 30.08.2020.	Accepted: 13.07.2020. Published: 30.08.2020.
<b>Вклад авторов</b>	<b>Author's contribution</b>
Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.	Authors contributed equally to this article.
Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи.	All authors have read and approved the final version of the manuscript.
<b>Конфликт интересов</b>	<b>Conflict of interests</b>
Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.	Authors declare no conflict of interests.
<b>Финансирование</b>	<b>Funding</b>
Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки.	The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding.
<b>Происхождение статьи и рецензирование</b>	<b>Provenance and peer review</b>
Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.	Not commissioned; externally peer reviewed.

### Литература:

- Conway G.S. Premature ovarian insufficiency, menopause, and hormone replacement therapy. In: *Advanced Practice in Endocrinology Nursing*. Cham: Springer International Publishing, 2019. 803–15. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_41).
- Gunning M.N., Troia L., Janse F.J. et al. Premature ovarian insufficiency. *Female Reprod Dysfunct*. 2020;287–307.
- Новикова В.А., Федорович О.А., Атанесян Э.Г. Комплексная терапия атрофии урогенитального тракта у женщин перименопаузального периода с преждевременной недостаточностью функции яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2008;(7):14–6.
- Гальцев Е.В., Казенашев В.В. Психосоциальный дискомфорт у женщин с урогенитальными расстройствами. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2007;(2):4–9.
- Golezar S., Ramezani Tehrani F., Khazaei S. et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric*. 2019;22(4):403–11. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>.
- Paschou S.A., Augoulea A., Sygdelos N., Lambroudiaki I. Premature ovarian insufficiency. *Why male Mod contraception?* 2019;5.
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE guideline. Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926–37. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
- Reed D. Primary ovarian insufficiency: a primary care overview. *Proc UCLA Heal*, 2019. 23. Available at: <https://proceedings.med.ucla.edu/wp-content/uploads/2020/02/Reed-A191127DR-BLM-edited.pdf>. [Accessed: 14.08.2020].
- Gunning M.N., Meun C., van Rijn B.B. et al. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(2):314–22. <https://doi.org/10.1111/cen.14003>.
- Hubayter Z.R., Popat V., Vanderhoof V. et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with spontaneous 46,xx primary ovarian https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1065.
- Hubayter Z.R., Popat V., Vanderhoof V.H. et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1769–74. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.023>.

12. Serna J., Varela E., García-Velasco J.A. Genetics of premature ovarian insufficiency. In: *Human Reproductive Genetics. Elsevier Science*, 2020. 173–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816561-4.00011-9>.
13. Wang Q., Li D., Cai B. et al. Whole-exome sequencing reveals SALL4 variants in premature ovarian insufficiency: an update on genotype–phenotype correlations. *Hum Genet.* 2019;138(1):83–92. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1962-4>.
14. Barros F., Carvalho F., Barros A., Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J.* 2020;5(3):e62. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.000000000000062>.
15. Jiao X., Ke H., Qin Y., Chen Z.-J. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):795–807. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.07.002>.
16. Simpson J.L. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135(1):146–54. <https://doi.org/10.1196/annals.1429.019>.
17. Persani L., Rossetti R., Cacciato C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol.* 2010;45(5):257–79. <https://doi.org/10.1677/JME-10-0070>.
18. De Vos M., Devroey P., Fauser B.C.J.M. Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010;376(9744):911–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60355-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60355-8).
19. Domniz N., Meirou D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:42–55. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008>.
20. Colafrancesco S., Perricone C., Tomljenovic L., Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4):309–16. <https://doi.org/10.1111/aji.12151>.
21. Little D.T., Ward H.R.G. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *Case Reports.* 2012;2012:bcr2012006879. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006879>.
22. Позднякова А.А., Володина М.А., Рштуни С.Д. и др. Митохондриальная дисфункция как одна из возможных причин нарушения фолликуло- и стероидогенеза при преждевременной недостаточности яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2015;9(4):55–65. <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.4.055-065>.
23. Ohl J., Partisani M., Demangeat C. et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(5):313–7. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.07.019>.
24. Wallace W.H.B., Smith A.G., Kelsey T.W. et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1129–36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70334-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70334-1).
25. Morgan S., Anderson R.A., Gourley C. et al. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):525–35. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms022>.
26. Zahorodnia O.S., Ventskivska I.B., Kazak A.V. Premature ovarian insufficiency – to treat or not to treat? *Reprod Endocrinol.* 2019;50(1):12–6. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.50.15-16>.
27. Ермакова Е.И., Балан В.Е., Тихомирова Е.В. и др. Генитоуринарный менопаузальный синдром: диагностика и принципы лечения (краткие методические рекомендации). *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2017;17(6):89–95. <https://doi.org/10.17116/rosakush201717689-95>.
28. Макацария А.Д., Блинов Д.В., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Лечение эстриолом вульвовагинальной атрофии в постменопаузе: обновление научных данных 2014–2018 гг. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019;13(3):227–38. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238>.
29. Перепанова Т., Хазан П.Л. Современные подходы к терапии урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2011;5(1):9–14.
30. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. Сердечно-сосудистый риск и возможности его коррекции у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019;12(4):37–46. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046>.
31. Серов В.Н. Терапия урогенитальных расстройств, обусловленных дефицитом эстрогенов. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2010;4(1):21–36.
32. Podfigurna-Stopa A., Czyzyk A., Grymowicz M. et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(9):983–90. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0467-z>.
33. de Almeida D.M.B., Benetti-Pinto C.L., Makuch M.Y. et al. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011;18(3):262–6. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f4318d>.
34. Nappi R.E., Cucinella L., Martini E. et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric.* 2019;22(3):289–95. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1575356>.
35. Овсянникова Т.В., Макаров И.О., Боровкова Е.И., Куликов И.А. Местная терапия урогенитальных нарушений в пери- и постменопаузе. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2010;4(3):25–8.
36. Bachelot A., Nicolas C., Bidet M. et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(2):223–8. <https://doi.org/10.1111/cen.13105>.
37. Anagnostis P., Christou K., Artzouchaltzi A-M. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):41–50. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0602>.
38. Goh M., Nguyen H.H., Khan N.N. et al. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(4):498–507. <https://doi.org/10.1111/cen.14049>.
39. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2016;1(7):767–76. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.
40. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril.* 2016;106(7):1588–99. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>.
41. Yeganeh L., Boyle J.A., Wood A. et al. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas.* 2019;130:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.09.009>.
42. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women’s midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
43. Раззакберганава Г.О., Матякубова З.Ш., Сапаев М.Г. Овестин – в комплексной терапии урогенитальных расстройств у женщин с преждевременной недостаточностью яичников. *Int Sci Rev.* 2016;1(11):121–3. Available at: <https://scientific-conference.com/images/PDF/2016/11/ovestin-v-kompleksnoj-terapii.pdf>. [Accessed: 14.08.2020].
44. van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update.* 1999;5(5):483–92. <https://doi.org/10.1093/humupd/5.5.483>.
45. Męczekalski B., Maciejewska-Jeske M., Podfigurna A. Reproduction in premature ovarian insufficiency patients – from latest studies to therapeutic approach. *Menopausal Rev.* 2018;17(3):117–9. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78554>.
46. Lee H.N., Chang E.M. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med.* 2019;46(2):43–9. <https://doi.org/10.5653/cerm.2019.46.2.43>.
47. Suzuki N., Yoshioka N., Takae S. et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2015;30(3):608–15. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu353>.

## References:

- Conway G.S. Premature ovarian insufficiency, menopause, and hormone replacement therapy. In: *Advanced Practice in Endocrinology Nursing. Cham: Springer International Publishing*, 2019. 803–15. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6\\_41](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99817-6_41).
- Gunning M.N., Troia L., Janse F.J. et al. Premature ovarian insufficiency. *Female Reprod Dysfunct.* 2020;287–307.
- Novikova V.A., Fedorovich O.A., Atanesyan E.G. Complex therapy of urogenital tract atrophy in premenopausal women with premature ovarian insufficiency. [Kompleksnaya terapiya atrofii urogenital'nogo trakta u zhenshchin premenopauzal'nogo perioda s prezhdevremennoj nedostatochnost'yu funktsii yaichnikov]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2008;(7):14–6. (In Russ.).
- Galtsev E.V., Kazenashev V.V. Psychosocial discomfort in women with urogenital disorders. [Psihosotsial'nyj diskomfort u zhenshchin s urogenital'nymi rasstrojstvami]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2007;(2):4–9. (In Russ.).
- Golezar S., Ramezani Tehrani F., Khazaei S. et al. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;22(4):403–11. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1574738>.
- Paschou S.A., Augoulea A., Syggelos N., Lambrinoudaki I. Premature ovarian insufficiency. *Why male Mod contraception?* 2019:5.
- European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) Guideline Group on POI; Webber L., Davies M., Anderson R. et al. ESHRE guideline. Management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–37. <https://doi.org/10.1093/humrep/dew027>.
- Reed D. Primary ovarian insufficiency: a primary care overview. *Proc UCLA Heal*, 2019. 23. Available at: <https://proceedings.med.ucla.edu/wp-content/uploads/2020/02/Reed-A191127DR-BLM-edited.pdf>. [Accessed: 14.08.2020].
- Gunning M.N., Meun C., van Rijn B.B. et al. Coronary artery calcification in middle-aged women with premature ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(2):314–22. <https://doi.org/10.1111/cen.14003>.
- Hubayter Z.R., Popat V., Vanderhoof V. et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with spontaneous 46,xx primary ovarian insufficiency (hypergonadotropic hypogonadism). *Fertil Steril.* 2008;90:S98. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.07.1065>.
- Hubayter Z.R., Popat V., Vanderhoof V.H. et al. A prospective evaluation of antral follicle function in women with 46,XX spontaneous primary ovarian insufficiency. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1769–74. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.023>.
- Serna J., Varela E., García-Velasco J.A. Genetics of premature ovarian insufficiency. In: *Human Reproductive Genetics. Elsevier Science*, 2020. 173–99. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816561-4.00011-9>.
- Wang Q., Li D., Cai B. et al. Whole-exome sequencing reveals SALL4 variants in premature ovarian insufficiency: an update on genotype-phenotype correlations. *Hum Genet.* 2019;138(1):83–92. <https://doi.org/10.1007/s00439-018-1962-4>.
- Barros F., Carvalho F., Barros A., Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J.* 2020;5(3):e62. <https://doi.org/10.1097/j.pbj.0000000000000062>.
- Jiao X., Ke H., Qin Y., Chen Z.-J. Molecular genetics of premature ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):795–807. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.07.002>.
- Simpson J.L. Genetic and phenotypic heterogeneity in ovarian failure: overview of selected candidate genes. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135(1):146–54. <https://doi.org/10.1196/annals.1429.019>.
- Persani L., Rossetti R., Cacciari C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol.* 2010;45(5):257–79. <https://doi.org/10.1677/JME-2010-0070>.
- De Vos M., Devroey P., Fauser B.C.J.M. Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010;376(9744):911–21. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60355-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60355-8).
- Domniz N., Meirow D. Premature ovarian insufficiency and autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;60:42–55. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2019.07.008>.
- Colafrancesco S., Perricone C., Tomljenovic L., Shoenfeld Y. Human papilloma virus vaccine and primary ovarian failure: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *Am J Reprod Immunol.* 2013;70(4):309–16. <https://doi.org/10.1111/aji.12151>.
- Little D.T., Ward H.R.G. Premature ovarian failure 3 years after menarche in a 16-year-old girl following human papillomavirus vaccination. *Case Reports.* 2012;2012:bcr2012006879. <https://doi.org/10.1136/bcr-2012-006879>.
- Pozdnyakova A.A., Volodina M.A., Rshuni S.D. et al. Mitochondrial dysfunction as possible cause of impaired follicular development. [Mitochondrial'naya disfunktsiya kak odna iz vozmozhnykh prichin narusheniya follikulo- i steroidogeneza pri prezhdevremennoj nedostatochnosti yaichnikov]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2015;9(4):55–65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4968.2015.9.4.055-065>.
- Ohl J., Partisani M., Demangeat C. et al. Alterations of ovarian reserve tests in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-infected women. *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38(5):313–7. (In French). <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.07.019>.
- Wallace W.H.B., Smith A.G., Kelsey T.W. et al. Fertility preservation for girls and young women with cancer: population-based validation of criteria for ovarian tissue cryopreservation. *Lancet Oncol.* 2014;15(10):1129–36. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70334-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70334-1).
- Morgan S., Anderson R.A., Gourley C. et al. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update.* 2012;18(5):525–35. <https://doi.org/10.1093/humupd/dms022>.
- Zahorodnia O.S., Ventskivska I.B., Kazak A.V. Premature ovarian insufficiency – to treat or not to treat? *Reprod Endocrinol.* 2019;(50):12–6. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2019.50.15-16>.
- Ermakova E.I., Balan V.E., Tikhomirova E.V. et al. Genitourinary syndrome of menopause: diagnosis and principles of treatment (brief clinical recommendations). [Genitourinarnyj menopauzal'nyj sindrom: diagnostika i principy lecheniya (kratkie metodicheskie rekomendacii)]. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa.* 2017;17(6):89–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201717689-95>.
- Makatsariya A.D., Blinov D.V., Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh. Treatment of postmenopausal vulvovaginal atrophy with estriol: a scientific update for 2014–2018. [Lechenie estriolom vul'vovaginal'noj atrofii v postmenopauze: obnovenie nauchnykh dannyx 2014–2018 gg]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2019;13(3):227–38. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.3.227-238>.
- Perepanova T., Khazan P.L. Modern approaches to therapy of urogenital disorders in postmenopausal females. [Sovremennyye podhody k terapii urogenital'nykh rasstrojstv u zhenshchin v postmenopauze]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2011;5(1):10–3. (In Russ.).
- Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runikhina N.K. Cardiovascular risk and the possibility of its correction in women with premature ovarian insufficiency. [Serdechno-sosudistyj risk i vozmozhnosti ego korrektsii u zhenshchin s prezhdevremennoj nedostatochnost'yu yaichnikov]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2019;12(4):37–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2018.12.4.037-046>.
- Serov V.N. Treatment for urogenital disorders caused by estrogen deficiency. [Terapiya urogenital'nykh rasstrojstv, obuslovlennykh deficitom estrogenov]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2010;4(1):21–35. (In Russ.).
- Podfigurna-Stopa A., Czyzyk A., Grymowicz M. et al. Premature ovarian insufficiency: the context of long-term effects. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(9):983–90. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0467-z>.
- de Almeida D.M.B., Benetti-Pinto C.L., Makuch M.Y. et al. Sexual function of women with premature ovarian failure. *Menopause.* 2011;18(3):262–6. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f4318d>.
- Nappi R.E., Cucinella L., Martini E. et al. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric.* 2019;22(3):289–95. <https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1575356>.
- Ovsyannikova T.V., Makarov I.O., Borovkova E.I., Kulikov I.A. Local treatment of peri- and postmenopausal urogenital disorders. [Mestnaya terapiya urogenital'nykh narushenij v peri- i postmenopauze]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduktsiya.* 2010;4(3):25–8. (In Russ.).
- Bachelot A., Nicolas C., Bidet M. et al. Long-term outcome of ovarian function in women with intermittent premature

- ovarian insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):223–8. <https://doi.org/10.1111/cen.13105>.
37. Anagnostis P., Christou K., Artzouchaltzi A-M. et al. Early menopause and premature ovarian insufficiency are associated with increased risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(1):41–50. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0602>.
38. Goh M., Nguyen H.H., Khan N.N. et al. Identifying and addressing osteoporosis knowledge gaps in women with premature ovarian insufficiency and early menopause: A mixed-methods study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(4):498–507. <https://doi.org/10.1111/cen.14049>.
39. Muka T., Oliver-Williams C., Kunutsor S. et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2016;1(7):767–76. <http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2415>.
40. Sullivan S.D., Sarrel P.M., Nelson L.M. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016;106(7):1588–99. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.09.046>.
41. Yeganeh L., Boyle J.A., Wood A. et al. Menopause guideline appraisal and algorithm development for premature ovarian insufficiency. *Maturitas*. 2019;130:21–31. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.09.009>.
42. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
43. Razzakberganova G.O., Matyakubova Z.Sh., Sapaev M.G. Ovestin – in the complex therapy of urogenital disorders in women with premature ovarian insufficiency. [Ovestin – v kompleksnoj terapii urogenital'nyh rasstrojstv u zhenshchin s prezhevremennoj nedostatochnost'yu yaichnikov]. *Int Sci Rev*. 2016;1(11):121–3. (In Russ.). Available at: <https://scientific-conference.com/images/PDF/2016/11/ovestin-v-kompleksnoj-terapii.pdf>. [Accessed: 14.08.2020].
44. van Kasteren Y.M., Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):483–92. <https://doi.org/10.1093/humupd/5.5.483>.
45. Męczekalski B., Maciejewska-Jeske M., Podfigurna A. Reproduction in premature ovarian insufficiency patients – from latest studies to therapeutic approach. *Menopausal Rev*. 2018;17(3):117–9. <https://doi.org/10.5114/pm.2018.78554>.
46. Lee H.N., Chang E.M. Primordial follicle activation as new treatment for primary ovarian insufficiency. *Clin Exp Reprod Med*. 2019;46(2):43–9. <https://doi.org/10.5653/ceerm.2019.46.2.43>.
47. Suzuki N., Yoshioka N., Takae S. et al. Successful fertility preservation following ovarian tissue vitrification in patients with primary ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2015;30(3):608–15. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu353>.

#### Сведения об авторах:

**Блинов Дмитрий Владиславович** – к.м.н., руководитель по медицинским и научным вопросам, Институт Превентивной и Социальной Медицины, Москва, Россия; врач-невролог, Клинический Госпиталь Лапино, ГК «Мать и Дитя», Московская область, Россия; преподаватель, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии, АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа», Москва, Россия. E-mail: [blinov2010@googlemail.com](mailto:blinov2010@googlemail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>. Researcher ID: E 8906-2017. RSCI: 9779-8290.

**Хазан Петр Леонидович** – к.м.н., врач-уролог, клинический фармаколог, старший научный сотрудник группы воспалительных заболеваний и клинической фармакологии, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Мнацаканын Анна Никитична** – к.ф.н., доцент, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия.

**Корабельников Даниил Иванович** – к.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсами семейной медицины, функциональной диагностики, инфекционных болезней, ректор АНО ДПО «Московский медико-социальный институт имени Ф.П. Газа», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>. RSCI: 7380-7790.

**Сафаров Алиаскар Турсунович** – к.м.н., доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии факультета усовершенствования врачей, Самаркандский государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3880-4701>.

**Павлова Надежда Викторовна** – к.м.н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия.

**Захарова Наталья Сергеевна** – врач акушер-гинеколог отделения патологии беременности ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7607-5330>.

**Пonomarev Дмитрий Анатольевич** – зав. филиалом «Родильный дом № 4» ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.В. Виноградова Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-6520>.

**Петренко Дарья Андреевна** – студент 5-го курса Международной школы «Медицина будущего», ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5849-5585>.

#### About the authors:

**Dmitry V. Blinov** – MD, PhD, MBA, Head of Medical and Scientific Affairs, Institute for Preventive and Social Medicine, Moscow, Russia; Neurologist, Lapino Clinic Hospital, MD Medical Group, Moscow Region, Russia; Faculty Member, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. E-mail: [blinov2010@googlemail.com](mailto:blinov2010@googlemail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>.

**Peter L. Khazan** – MD, PhD, Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin – branch of National Medical Research Radiological Centre, Health Ministry of Russian Federation, Moscow, Russia.

**Anna N. Mnatsakanyan** – MD, PhD, National Research University «Higher School of Economics», Moscow, Russia.

**Daniil I. Korabelnikov** – MD, PhD, Professor, Department of Internal Diseases, General practice, Functional Diagnostics and Infectious Diseases, Rector, Moscow Haass Medical – Social Institute, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0459-0488>. RSCI: 7380-7790.

**Aliaskar T. Safarov** – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Advanced Training for Doctors, Samarkand State Medical Institute, Samarkand, Uzbekistan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3880-4701>.

**Nadezhda V. Pavlova** – MD, PhD, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8909-8707>.

**Natalya S. Zakharova** – MD, Obstetrician-Gynecologist, Department of Pregnancy Pathology, City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7607-5330>.

**Dmitry A. Ponomarev** – MD, Head of Maternity Hospital № 4 – Branch of City Clinical Hospital named after V.V. Vinogradov, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8643-6520>.

**Daria A. Petrenko** – 5<sup>th</sup> year Student, International school «Medicine of the Future», Sechenov University, Moscow, Russia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5849-5585>.